



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/127, 31/52</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/35412</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. November 1996 (14.11.96)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02012</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Mai 1996 (10.05.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 17 147.0 10. Mai 1995 (10.05.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). BRACHER, Daniel [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02012</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Mai 1996 (10.05.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 17 147.0 10. Mai 1995 (10.05.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). BRACHER, Daniel [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02012</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Mai 1996 (10.05.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 17 147.0 10. Mai 1995 (10.05.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). BRACHER, Daniel [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: TOPICAL ACICLOVIR PREPARATION</p> <p>(54) Bezeichnung: TOPISCHE ACICLOVIR-ZUBEREITUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns an aqueous pharmaceutical preparation intended for topical application and containing aciclovir or an aciclovir derivative.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft eine wäßrige pharmazeutische Zubereitung zu topischer Applikation mit einem Gehalt an Aciclovir oder einem Aciclovir-Derivat.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Topische Aciclovir-Zubereitung

Aciclovir (9-[2-Hydroxyethoxy-methyl]-guanin) und seine pharmazeutisch verträglichen Derivate, wie beispielsweise Salze und Ester, sind in vivo und in vitro wirksam gegen DNA-Viren, beispielsweise gegen Cytomegalo-, Adeno-, Rhino-, Mengo-, Sindbis- und infektiöse Mononucleosis-Viren und insbesondere gegen Vaccinia- und Herpes-Viren; vergleiche beispielsweise DE-A-2 539 963. Im Stand der Technik finden sich diverse Vorschläge für eine topische Applikation der Wirkstoffe. So sieht WO-A-9 415 614 eine Dispersion des Wirkstoffs in einem wäßrigen Gel (Träger) mit einem Carbonsäuresalz vor. Nach EP-A-0 394 928 wird der Wirkstoff in einer Creme mit einem Exzipienten und einem nicht-ionischen oberflächenaktiven Mittel vorgesehen. DE-A-3 521 143 schlägt den Wirkstoff in einem fett-freien Gel vor. Nach EP-A-0 137 807 und EP-A-0 145 779 wird der Wirkstoff in einem Lösungsmittel (Träger) mit oder aus Dimethylsulfoxid appliziert.

Eine Schwierigkeit bei der Applikation von Aciclovir besteht darin, daß es eine geringe Wasserlöslichkeit besitzt und in hydrophoben Lösungsmitteln nahezu unlöslich ist; vgl. beispielsweise EP-B-0 044 543, wo eine Zusammensetzung mit Aciclovir als Wirkstoff in einer wässerigen Phase mit einer darin dispergierten Ölphase beschrieben wird, wobei die Gegenwart eines mehrwertigen Alkohols als Co-Solvens die Permeation fördern soll. Analog wird mit WO-A1-9 405 258 eine Zubereitung mit einem Gehalt an Aciclovir vorgeschlagen, bei der es sich wiederum um eine Öl-in-Wasser-Emulsion mit einem Gehalt an einem mehrwertigen Alkohol handelt.

WO-A1-9 420 072 schlägt vor, ein bei Raumtemperatur festes Matrixmaterial, insbesondere Fett (Seite 13 Zeilen 21/22), zu schmelzen, danach in der Schmelze einen Wirkstoff zu lösen (vgl. Seite 43 Zeilen 24/26) und danach die Schmelze in Gegenwart von Wasser abzukühlen und zu verfestigen. Das in einer Liste von Wirkstoffen erwähnte Aciclovir löst sich jedoch nicht in Fetten und Ölen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Zubereitung mit einem Gehalt an Aciclovir oder einem Aciclovir-Derivat zur topischen Applikation vorzusehen, wobei die Zubereitung eine befriedigende Wirkstoff-Löslichkeit und eine befriedigende Lagerbeständigkeit bieten soll.

Diese Aufgabe wird nun erfindungsgemäß durch eine wäßrige pharmazeutische Zubereitung zu topischer Applikation mit einem Gehalt an Aciclovir oder einem Aciclovir-Derivat als Wirkstoff, einem mehrwertigen Alkohol, einer öligen Komponente und einem fakultativen Konsistenzgeber gelöst, wobei die Zubereitung durch einen Gehalt an einem Phospholipid gekennzeichnet ist.

Für pharmazeutisch verträgliche Aciclovir-Derivate kann auf den Stand der Technik verwiesen werden.

Erfindungsgemäß kann man ein ungesättigtes oder ein gesättigtes Lecithin als Phospholipid verwenden, beispielsweise ein hydriertes Lecithin. Bei einer bevorzugten Ausführungsform entspricht der Phospholipid-Gehalt einer Doppel- oder Mehrschichtstruktur des Phospholipids in der wäßrigen pharmazeutischen Zubereitung. Diese Doppel- oder Mehrschichtstruktur liegt bei Öl-in-Wasser-Emulsionen des Stands der Technik, beispielsweise gemäß WO-A1-9 405 258 oder EP-A1-0 044 543, nicht vor. So kann der Phospholipid-Gehalt beispielsweise etwa 2 bis etwa 20 und insbesondere bis etwa 10 Gew.-% auf Basis der Zubereitung betragen.

Der Wirkstoff-Gehalt kann etwa 2 bis etwa 7 Gew.-% auf Basis der Zubereitung betragen.

Der Wassergehalt kann etwa 15 bis 50 und insbesondere etwa 25 bis etwa 45 Gew.-% auf Basis der Zubereitung betragen.

Für den mehrwertigen Alkohol als eine der Komponenten der erfindungsgemäßen Zubereitung kann auf den Stand der Technik für pharmazeutische Zubereitungen zu topischer Applikation von Aciclovir oder Aciclovir-Derivaten verwiesen werden. Beispiele verwendbarer mehrwertiger Alkohole sind Propylenglycol, Butan-1,3-diol oder Glycerin. Der Gehalt an mehrwertigem Alkohol kann etwa 25 bis etwa 45 Gew.-% auf Basis der Zubereitung betragen.

Erfindungsgemäß kann der Verhältnis von Wasser zu mehrwertigem Alkohol etwa 1,5:1 bis etwa 0,75:1 betragen.

Als ölige Komponente werden erfindungsgemäß Öle auf pflanzlicher Basis bevorzugt, beispielsweise Avocadoöl, Erdnußöl, Sonnen-

blumenöl, Sesamöl und Olivenöl. Alternativ oder zusätzlich können als ölige Komponente mittelkettige Triglyceride verwendet werden. Der Gehalt an ölicher Komponente kann etwa 5 bis etwa 40 und insbesondere etwa 10 bis etwa 30 Gew.-% auf Basis der Zubereitung betragen.

Ferner kann die erfindungsgemäße Zubereitung einen zusätzlichen Gehalt an α -Tocopherol oder einem α -Tocopherol-Derivat aufweisen, insbesondere von etwa 0,1 bis etwa 5 und insbesondere von etwa 0,5 bis etwa 5 Gew.-% auf Basis der Zubereitung.

Als fakultative Konsistenzgeber kommen schließlich beispielsweise Glycerinmonostearat, Cetylstearylalkohol, synthetische oder natürliche Wachse, beispielsweise Bienenwachs, Cetylpalmitat, Walrat und Polyacrylsäure, wie Carbopol, in Betracht, beispielsweise in einer Menge von etwa 0,5 bis 20 Gew.-%.

Nachstehend wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Es wurden die folgenden Komponenten bei etwa 70 bis 80 °C aufgeschmolzen und über einen Spalthomogenisator (externe Umpumpung) emulgiert:

hydriertes Lecithin	6,0 ± 0,5 %
Avocadoöl	10,0 ± 1,0 %
mittelkettige Triglyceride	10,0 ± 1,0 %
Propylenglycol	30,0 ± 0,5 %
α-Tocopherol	2,5 %
Wasser	41,5 %
	<hr/>
	100,0 %

5 Gewichtsteile feingemahlenes Aciclovir (mittlerer Korngrößen-
durchmesser etwa 15 bis 20 µm) wurden mit 10 Gewichtsteilen Pro-
pylenglycol angerieben. Die anfallende Suspension wurde in einer
Prozeßanlage bei Raumtemperatur unter Vakuum in 85 Gewichtsteile
der zuvor hergestellten Basiszubereitung eingerührt, so daß man
ein Endprodukt mit folgender Zusammensetzung erhielt:

hydriertes Lecithin	5,1 %
Avocadoöl	8,5 %
mittelkettige Triglyceride	8,5 %
α-Tocopherol	2,1 %
Propylenglycol	35,5 %
Wasser	35,3 %
Aciclovir	5,0 %
	<hr/>
	100,0 %

Dieses Endprodukt weist in der kontinuierlichen Wasserphase
Schichtstrukturen auf, die aus Phospholipidschichten mit inkor-
poriertem Ölanteil aufgebaut sind. Daneben liegen oligo- bzw.
multi-lamellar geschichtete Phospholipidvesikel (liposomale
Strukturen) vor.

Beispiel 2

Es wurde Beispiel 1 mit den Ausnahmen wiederholt, daß für die Basiszubereitung ein normales ungesättigtes Lecithin (statt gehärtetem Lecithin) und als Ölkomponente Sojaöl (statt Avocadoöl/mittelkettige Triglyceride) verwendet wurde.

Beispiel 3 und Vergleichsbeispiel 1**Beispiel 3****Zusammensetzung:**

Aciclovir	5,0 %
hydriertes Lecithin	8,5 %
Sonnenblumenöl	8,3 %
α -Tocopherol	0,5 %
Propylenglycol	33,7 %
Wasser	28,0 %
Glycerolmonostearat	8,0 %
mikrokristallines Wachs	8,0 %
	<hr/>
	100,0 %

Das Wachs und Glycerolmonostearat werden bei 70 bis 80 °C aufgeschmolzen und mit Sonnenblumenöl und Tocopherol versetzt. Anschließend wird das Wasser und ein Teil des Propylenglycols zugegeben und unter Rühren emulgiert. 5 Gewichtsteile Aciclovir werden mit dem Rest Propylenglycol angerieben und bei 50 bis 60 °C zugegeben und durch Rühren homogenisiert.

Vergleichsbeispiel (Öl-in-Wasser-Emulsion)**Zusammensetzung:**

Aciclovir	5,0 %
Propylenglycol	40,0 %
Wasser	29,0 %
Na-Laurylsulfat	0,75 %
PEG/PPG-Blockcopolymer	1,0 %
Cetylstearylalkohol	6,75 %
Paraffin dickflüssig	5,0 %
Vaseline	12,5 %
	<hr/>
	100,00 %

Die Herstellung erfolgte gemäß EP-A1-0 044 543 Beispiel 1.

Bestimmung der in-vitro Hautpermeation**Prüfbedingungen:**

Modifizierte Franz-Zelle, Mäusehaut, Akzeptor 0,9 % NaCl und 0,5 % NaN₃ in Wasser, Mittelwert aus drei Zellen.

Zeit (h)	0	3	8,5	14	19	25	30
Freisetzung							
Beispiel 3	0,0	1,5	13,4	65,5	176,8	326,6	497,9
Vergleichs- beispiel	0,0	3,2	8,6	19,3	33,0	67,1	102,0

Diese Ergebnisse werden auch noch durch Figur 1 erläutert.

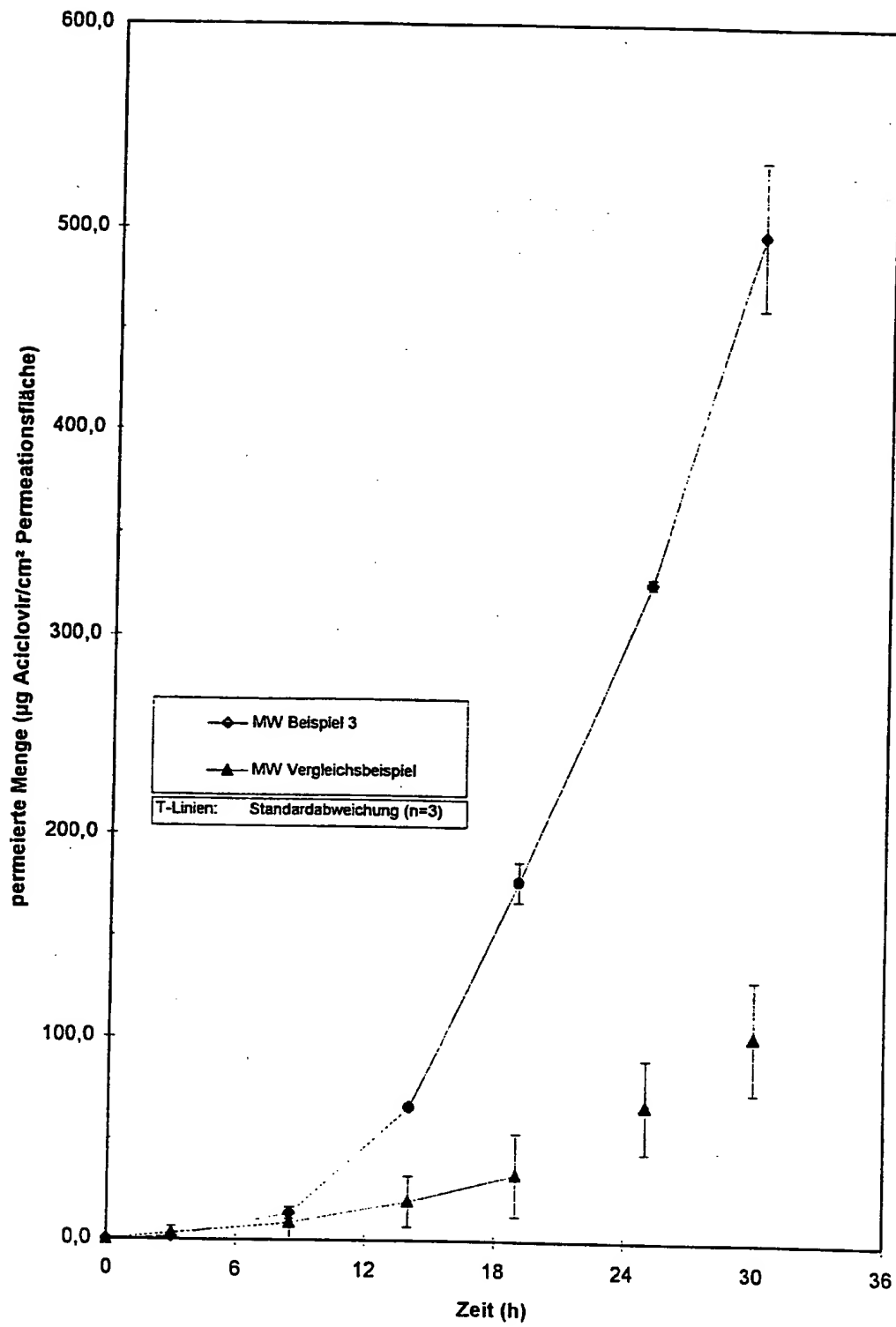
Patentansprüche

1. Wäßrige pharmazeutische Zubereitung zu topischer Applikation mit einem Gehalt an Aciclovir oder an einem Aciclovir-Derivat als Wirkstoff, einem mehrwertigen Alkohol, einer öligen Komponente und einem fakultativen Konsistenzgeber, **gekennzeichnet** durch einen Gehalt an einem Phospholipid.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch ein gesättigtes oder ungesättigtes Lecithin als Phospholipid.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet** durch einen Phospholipid-Gehalt, der einer Doppel- oder Mehrschichtstruktur des Phospholipids in der Zubereitung entspricht, insbesondere durch einen Phospholipid-Gehalt von etwa 2 bis etwa 20 und insbesondere bis etwa 10 Gew.-% (bezogen auf die Zubereitung).
4. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch einen Wirkstoff-Gehalt von etwa 2 bis etwa 7 Gew.-% (bezogen auf die Zubereitung).
5. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch einen Wassergehalt von etwa 15 bis 50 und insbesondere etwa 25 bis etwa 45 Gew.-% (bezogen auf die Zubereitung).

6. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Propylenglycol, Butan-1,3-diol oder Glycerin als mehrwertiger Alkohol.
7. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mehrwertigem Alkohol von etwa 25 bis etwa 45 Gew.-% (bezogen auf die Zubereitung).
8. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein Verhältnis von Wasser zu mehrwertigem Alkohol von etwa 1,5:1 bis etwa 0,75:1.
9. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein Öl auf pflanzlicher Basis und/oder ein mittelkettiges Triglycerid als ölige Komponente.
10. Zubereitung nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch Avocadoöl, Erdnußöl, Sonnenblumenöl, Sesamöl oder Olivenöl als Öl auf pflanzlicher Basis.
11. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an öliger Komponente von etwa 5 bis etwa 40 und insbesondere etwa 10 bis etwa 30 Gew.-% (bezogen auf die Zubereitung).
12. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an α -Tocopherol oder α -Tocopherol-Derivat, insbesondere von etwa 0,1 bis etwa 5 und insbesondere von etwa 0,5 bis etwa 5 Gew.-% (bezogen auf die Zubereitung).

13. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Glycerinmonostearat, Cetylstearylalkohol, synthetisches oder natürliches Wachs, Cetylpalmitat, Walrat und/oder Polyacrylsäure, als Konsistenzgeber, insbesondere in einer Menge von etwa 0,5 bis 20 Gew.-%.

In-vitro-Hautpermeation



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP. 96/02012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/127 A61K31/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	IT,A,1 249 472 (I.BIR.N. ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE SRL) 23 February 1995 see the whole document ---	1-8,11, 13
Y	WO,A,95 03805 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9 February 1995 see page 10; example 1B ---	1-8,11, 13
A	EP,A,0 582 239 (RHONE-POULENC RORER GMBH) 9 February 1994 see page 14; example 21 ---	1-13
A	EP,A,0 523 418 (MERZ & CO. GMBH & CO.) 20 January 1993 see the whole document ---	1-13
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 1996

Date of mailing of the international search report

11.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No

PCT/EP 96/02012

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>WO,A,95 35095 (YISSUM RES. DEV. COMP. HEBREW UNIV. JERUS.) 28 December 1995 see page 1, paragraph 1 see page 7, paragraph H see page 9; example 1 see page 12; example 7 -----</p>	1-4,6,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/02012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
IT-A-1249472	23-02-95	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO-A-9503805	09-02-95	AU-B- 7235394	28-02-95
-----	-----	-----	-----
EP-A-582239	09-02-94	DE-A- 4225697	10-02-94
		DE-A- 4323174	12-01-95
		AU-B- 4697393	03-03-94
		CA-A- 2120511	17-02-94
		CN-A- 1084742	06-04-94
		WO-A- 9403156	17-02-94
		JP-T- 7509001	05-10-95
		PL-A- 302979	05-09-94
-----	-----	-----	-----
EP-A-523418	20-01-93	DE-A- 4121945	14-01-93
-----	-----	-----	-----
WO-A-9535095	28-12-95	US-A- 5540934	30-07-96
		AU-B- 2977695	15-01-96
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02012

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/127 A61K31/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	IT,A,1 249 472 (I.BIR.N. ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE SRL) 23.Februar 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-8,11, 13
Y	WO,A,95 03805 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9.Februar 1995 siehe Seite 10; Beispiel 18 ---	1-8,11, 13
A	EP,A,0 582 239 (RHONE-POULENC RORER GMBH) 9.Februar 1994 siehe Seite 14; Beispiel 21 ---	1-13
A	EP,A,0 523 418 (MERZ & CO. GMBH & CO.) 20.Januar 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-13
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2.September 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11. 09. 96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02012

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>WO,A,95 35095 (YISSUM RES. DEV. COMP. HEBREW UNIV. JERUS.) 28.Dezember 1995 siehe Seite 1, Absatz 1 siehe Seite 7, Absatz H siehe Seite 9; Beispiel 1 siehe Seite 12; Beispiel 7 -----</p>	1-4,6,13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02012

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
IT-A-1249472	23-02-95	KEINE	
WO-A-9503805	09-02-95	AU-B- 7235394	28-02-95
EP-A-582239	09-02-94	DE-A- 4225697	10-02-94
		DE-A- 4323174	12-01-95
		AU-B- 4697393	03-03-94
		CA-A- 2120511	17-02-94
		CN-A- 1084742	06-04-94
		WO-A- 9403156	17-02-94
		JP-T- 7509001	05-10-95
		PL-A- 302979	05-09-94
EP-A-523418	20-01-93	DE-A- 4121945	14-01-93
WO-A-9535095	28-12-95	US-A- 5540934	30-07-96
		AU-B- 2977695	15-01-96